Aus der histologischen Abteilung des anatomischen Instituts Erlangen
Vorstand: Dr. med. J. Hett

# Blutbildungsherde im Pankreas menschlicher Embryonen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Anneliese Hofstätter
aus Bamberg

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 1941

Erlangen 1941
Junge & Sohn, Universitäts-Buchdruckerei

1941 № 53

Dekan: Professor Dr. Greving.

Referent: Professor Dr. Hett.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Beim Erwachsenen ist die einzige Bildungsstätte für Erythrozyten und Leukozyten das rote Knochenmark der kurzen Knochen (Sternum, Wirbelsäule, Hand- und Fußwurzel). Beim Embryo dagegen ist die Blutbildung viel weiter verbreitet. Die primären Blutbildungsherde, die Blutinseln, findet man bereits in der zweiten Fetalwoche und zwar außerhalb des Embryo im Mesenchym der Nabelblase und des Bauchstieles. Vom zweiten Fetalmonat an treten an die Stelle der Blutinseln die sekundären Blutbildungsherde. Diese finden sich bis zum siebten Embryonalmonat in der Leber, später auch in der Milz und dem Knochenmark. Neben diesen wichtigsten und allgemein bekannten Blutbildungsstätten gibt es beim Keimling noch viele andere, ja man kann sagen, daß das Mesenchym ganz allgemein die Fähigkeit der Hämopoese besitzt. Hett (III) geht in seiner Arbeit „Über Blutbildungsherde im Mesenchym menschlicher Embryonen" näher auf diese Vorkommnisse ein. Er findet dabei Blutbildungsstätten im Mesenchym der Muskulatur, der Subkutis und des Nervenbindegewebes. Im Sinne der eben erwähnten Ergebnisse soll nun der Frage weiterer Vorkommnisse extramedullärer Blutbildung nachgegangen werden, besonders in Anlehnung an einen kurzen Hinweis, den H. Fischer (I) in seiner Arbeit „Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung" gibt. Neben der allgemeinen Angabe, daß „zu gewissen Zeiten des Embryonallebens eine mehr oder weniger diffuse Blutbildung im Körper existiere", erwähnt er als bisher nicht bekannte Stätten das lockere Bindegewebe des Pankreas und der Niere.

Derartige Befunde interessieren nicht nur den Embryologen, sondern sind auch für Pathologie und Klinik von Bedeutung. Wir kennen Erkrankungen, bei denen der Organismus wieder auf seine embryonalen Fähigkeiten zurückgreift, bei denen überall dort Blut gebildet wird, wo das auch zur Embryonalzeit geschehen ist. Unter abnormen Bedingungen finden wir eine extramedulläre Hämopoese sehr oft in der Leber, z. B. bei gesteigertem Blutzerfall, oder wenn das Knochenmark aus seiner Funktion ausgeschaltet ist, z. B. durch Metastasen maligner Tumoren. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die Leukämien. Bei dieser krankhaften Überschwemmung des Organismus mit weißen Blutkörperchen sehen

wir überall dort wieder Blutbildung, wo diese Fähigkeit zur Embryonalzeit bestand: in der Leber, der Milz, den Lymphknoten, den Nieren, im Thymuskörper, im Pankreas, den Mundspeicheldrüsen usw. Schließlich sei noch kurz ein Fall erwähnt aus der Arbeit von H. Herzenberg (II) „Zur Frage der Heteroptie des Knochenmarks". Hier findet sich in einem Falle von Fettnekrose des Pankreas, bei einem an katarrhalischer Bronchopneumonie verstorbenen Patienten rund um die Nekroseherde reichlich myeloisches Gewebe mit allen diesem Gewebe eigenen Elementen: Erythrozyten, Myeloblasten, Normoblasten, basophilen Myelozyten, Leukozyten usw. Auch dieser Fall zeigt, wie unter pathologischen Umständen die embryonale Fähigkeit der Blutbildung im späteren Leben wieder erworben werden kann.

Es würde zu weit führen, die bisher in dem Schrifttum niedergelegten Fälle der extramedullären Hämopoese beim Menschen aufzuzählen. Die experimentelle Forschung hat im übrigen auch zu dieser Frage in großen Reihenuntersuchungen Stellung genommen. Es ließ sich hierbei feststellen, daß bei Schädigungen des Blutes das Knochenmark allein die Hämopoese nicht vollziehen kann, sondern daß dann wieder auf embryonale Blutbildungsstätten zurückgegriffen wird. Auch hierüber existiert ein ausgedehntes Schrifttum, das Hett in seiner Arbeit „Leukozytenabbau im tierischen Körper, experimentelle Untersuchungen an Benzolmäusen" (IV) erwähnt.

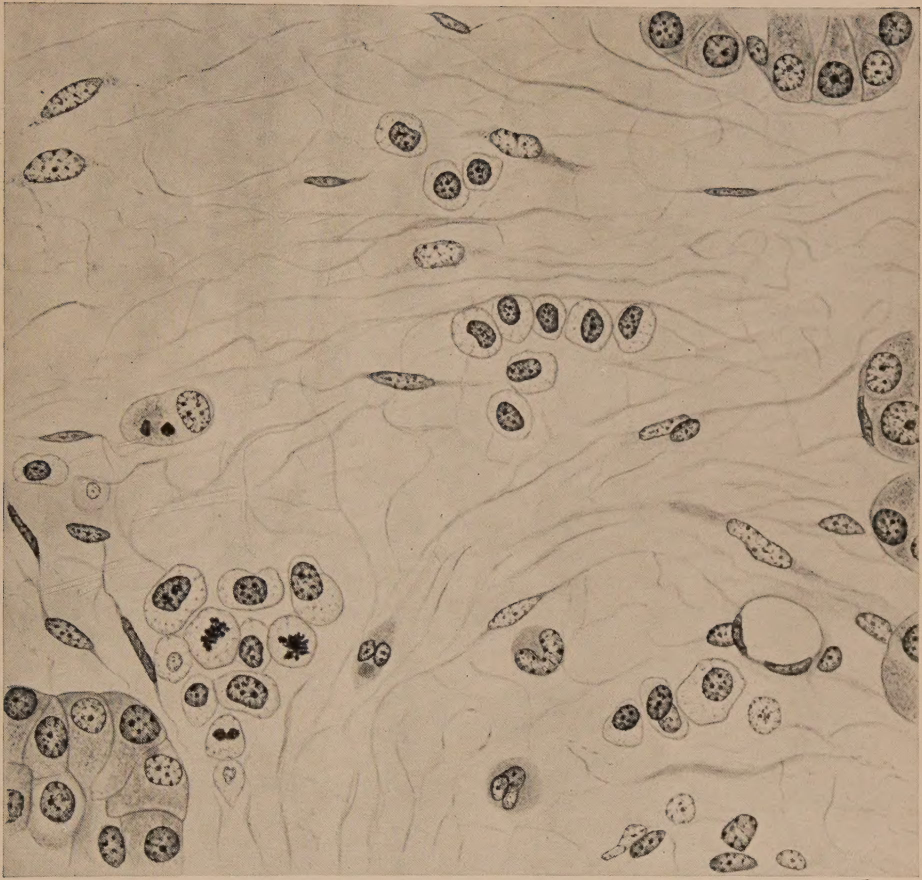
Nach diesem kurzen Hinweis auf die allgemeine Bedeutung der extramedullären Hämopoese soll im folgenden auf die Blutbildungsherde im embryonalen Pankreas näher eingegangen werden.

Fischer spricht in seiner schon oben erwähnten Arbeit andeutungsweise von solchen Herden, ohne aber näher auf deren zeitliches Vorkommen, Größe und Anordnung einzugehen. Hett bestätigt dieses Vorkommen und gab mir die Anregung, die Blutbildung im Pankreas einer genaueren Untersuchung zu unterziehen.

Es standen mir 16 menschliche Embryonenstadien zur Verfügung, in der Größe von 59 mm Sch.-St.-Länge bis zum Neugeborenen. Die Objekte wurden in Formol 1 : 4, Zenker, Formol Sublimat Eisessig, Alkohol Formol Eisessig, Chromsäure Formol Eisessig, Bouin fixiert und nach Paraffin-Einbettung in Teilserien zerlegt. Färbung: Hämatoxylin Eosin, Eisenhämatoxylin nach Heidenhain und Hämatoxylin Anilinblau.

Es sollen nun kurz die Befunde bei den einzelnen Embryonen dargelegt werden.

59 mm Sch.-St.-Länge: Hier ließ sich das Pankreas noch nicht isoliert präparieren. Es wurden deshalb Querschnitte durch den dorsalen Abschnitt des Rumpfes gelegt. Dabei zeigte sich, daß



## Embryo 210 mm Sch.-St.-Länge.

Schnitt durch das lockere Bindegewebe. Links unten einige Stammzellen, zwei davon eben in Mitose. Darüber ein Makrophag, der zwei Erythroblastenkerne enthält. Rechts davon einige Stammzellen, die sich in Erythroblasten umwandeln. Darunter zwei gelapptkernige Zellen.

das Drüsengewebe des Pankreas nur in mäßigem Grade entwickelt ist. Zwischen den Drüsenläppchen und Acinis finden sich reichlich lockeres Bindegewebe und Gefäße. Doch ist noch nichts von Blutbildungsherden nachzuweisen.

Beim nächsten Stadium (91 mm Sch.-St.-Länge) sehen wir zwar noch keine typischen Blutbildungszellen, d. h. keine Stammzellen und Erythroblasten; doch liegen in dem reichlichen lockeren Bindegewebe diffus verstreut indifferente Zellen mit rundem Kern, die nicht als gewöhnliche Bindegewebszellen anzusehen sind. Neben diesen wurden auch zahlreiche gelappt-kernige Zellen und unter ihnen auch eosinophil granulierte beobachtet. Wohl handelt es sich hier um den Anfang der Blutbildung, wenn auch noch keine typischen Herde zu beobachten sind.

Deutlicher zeigt sich dies bereits im nächsten Stadium (100 mm Sch.-St.-Länge). Hier liegen zum erstenmal Stammzellen und Erythroblasten in mehr oder minder großen Gruppen beisammen. Ihre Zahl ist allerdings noch ziemlich beschränkt. In der Nachbarschaft der Erythroblastenherde finden sich zuweilen auch gelapptkernige Zellen.

Die nächsten Stadien (102, 106, 110, 130, 140 mm Sch.-St.-Länge) zeigen ein ähnliches Bild. Doch werden die Herde allmählich zahlreicher. Kleinere liegen oft ganz dicht zwischen den Drüsenacinis, größere dagegen mehr in der Nähe der Gefäße. Gelegentlich werden Mitosen von Stammzellen innerhalb der Herde beobachtet. Der Vorgang der Entkernung der Erythroblasten konnte ziemlich häufig gesehen werden und zwar immer in Form des Kernaustrittes, nicht der Kernauflösung, wie dies auch Hett hervorhebt. Entsprechend finden sich dann auch Erythrozyten frei im Gewebe. Gelapptkernige Formen sind ebenfalls nicht allzu selten, sowohl als Myelozyten, als auch als fertig ausgebildete Leukozyten. Besonders fallen eosinophil granulierte auf. Doch liegen diese meist nicht so dicht beisammen, wie die Stammzellen und Erythroblasten, sondern in losen Gruppen im lockeren Bindegewebe in der Nachbarschaft der Erythroblasten und Stammzellenherde.

150 mm: Hier fällt auf, daß das nur sehr mäßig vorhandene Zwischengewebe von Stammzellen, Erythroblasten und gelapptkernigen Formen ziemlich diffus durchsetzt ist. Man könnte meinen, daß hier die Blutbildung auf ihrem Höhepunkt angelangt sei. Die nächsten Stadien zeigen bereits wieder ein Abnehmen der Hämopoese (160 und 176 mm).

Bei einem Embryo von 176 mm Sch.-St.-Länge fallen neben den mäßig reichlichen Erythroblasten- und Stammzellenherden besonders viele gelapptkernige Formen auf. Sie sind hier zahlreicher als bei den anderen untersuchten Embryonen und treten in ver-

schiedenen Entwicklungsstufen auf, vom Myelozyten mit nur leicht eingedelltem Kern bis zum fertigen Leukozyten. In der Serie stellte ich einmal das interessante Vorkommnis fest, daß ein Makrophag einen Erythroblastenkern enthielt. Dies bestätigt die Angaben Hetts für den gleichen Vorgang.

190 und 210 mm: Hier werden die Herde nicht nur seltener, sondern auch kleiner. Der einzelne Herd besteht nur noch aus wenigen Zellen.

Das Stadium von 210 mm zeigt auffallenderweise noch reichlich Mitosen.

260 mm: Zwischen dem sehr reichlich entwickelten Drüsengewebe liegen nur noch spärliche Herde, die vorwiegend aus Erythroblasten bestehen. Stammzellen wurden hier kaum mehr beobachtet; ebenso keine Mitosen.

Neugeborener: Das Zwischengewebe ist jetzt fast vollkommen durch die Acini verdrängt. Es lassen sich nur noch ganz vereinzelt Erythroblasten im lockeren Bindegewebe beobachten. Die Stammzellen scheinen ganz verschwunden zu sein.

Zusammenfassung: Das Mesenchym des Pankreas wurde auf seine blutbildenden Eigenschaften untersucht. Dabei zeigte sich, daß zu gewissen Zeiten des Embryonallebens eine ziemlich ausgedehnte Hämopoese, besonders Erythropoese stattfindet. Trotz des geringen Materials, das zur Untersuchung zur Verfügung stand, läßt sich das zeitliche Auftreten wenigstens in großen Zügen abgrenzen.

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob es sich wirklich um eine Neubildung von Blutzellen an Ort und Stelle handelt, oder ob nicht eine Einwanderung von Stammzellen und Erythroblasten angenommen werden muß. Hett bespricht in seiner oben erwähnten Arbeit diese Frage ebenfalls. Wie dort, so gilt auch hier, daß Übergangsformen von Bindegewebszellen zu Blutbildungszellen nicht leicht zu finden sind. Man sieht entweder indifferente Bindegewebszellen oder fertige Stammzellen. Doch sprechen die in fast jedem Stadium vorkommenden Kernteilungsfiguren sowohl von Stammzellen, als auch von Erythroblasten für eine selbständige Vermehrung an Ort und Stelle und diese wieder für die Entstehung dort selbst. Auch das streng gruppenförmige Beisammenliegen der einzelnen Zellen spricht eher für eine Entstehung im Mesenchym des Pankreas selbst, als für Einwanderung, z. B. aus den Gefäßen, wenngleich sich besonders größere Herde mit Vorliebe in Gefäßnähe finden.

Schwieriger ist nun noch die Frage, ob auch Zellen der myeloischen Reihe im Pankreas gebildet werden. Es finden sich zwar fast bei allen untersuchten Embryonen Myeloblasten, Myelozyten

und fertige Leukozyten. Doch ist ihr Vorkommen viel geringer, nicht so streng gruppenförmig, sondern mehr diffus, das Auftreten von Mitosen fraglich. In späteren Stadien, etwa ab 150 mm Sch.-St.-Länge, sind die gelapptkernigen Formen etwas häufiger. Auffallend viele finden sich bei einem Embryo von 176 mm Sch.-St.-Länge, und zwar kommen hier alle Übergänge vor, vom Myeloblasten bis zum fertigen Leukozyten, auch reichlich eosinophil granulierte. Wenn man auf Grund dessen wohl sagen kann, daß im Pankreas auch eine gewisse Leukopoese stattfindet, so ist diese doch viel geringer als die Erythropoese und ist zeitlich nicht so gut zu begrenzen wie diese.

Es ergab sich also, daß im Mesenchym des Pankreas in der Hauptsache Erythrozyten gebildet werden, die Bildung von Leukozyten ist wesentlich geringer, bei älteren Embryonen etwas reichlicher als bei jüngeren. Gewisse zeitliche Schwankungen konnten festgestellt werden.

Ein kurzer Vergleich dieser Befunde mit den bisher in der Literatur über extramedulläre Hämopoese festgelegten ergibt sowohl, was die Art der gebildeten Blutzellen, die Anordnung der Herde und die zeitliche Abgrenzung betrifft, eine ziemlich genaue Übereinstimmung. Hett konnte in Nerv, Muskel und Subkutis ebenfalls in erster Linie Erythropoese beobachten, die Leukopoese war viel geringer und fand sich erst in späteren Stadien.

Wir dürfen also auch das Mesenchym des Pankreas unter die während des Embryonallebens zur Blutbildung befähigten Organe zählen.

Herrn Prof. Hett möchte ich für die Zuteilung des Themas und Fräulein Boehnke für die Ausführung der Zeichnung danken.

## Literatur.

1. Fischer, H.: Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese (1910).
2. Herzenberg, H.: Zur Frage der Heteroptie des Knochenmarks. Virchows Archiv 239 (1922).
3. Hett, J.: Über Blutbildungsherde im Mesenchym menschlicher Embryonen. Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie, 28, Band, 1. Heft 1938. (Hier übrige Literatur angegeben.)
— Über Leukozytenabbau im tierischen Körper. Experimentelle Untersuchungen an Benzolmäusen. Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie, 30. Band, 3. Heft 1940.

## Lebenslauf.

Am 15. Oktober 1917 wurde ich in München geboren. Meine Eltern sind Georg und Walburga Hofstätter geb. Krug. 1923 trat ich in die Volksschule zu Starnberg ein und 1927 in das Mädchenlyzeum der Englischen Fräulein zu Bamberg. 1930 trat ich in das Realgymnasium der gleichen Anstalt über und legte dort 1936 die Reifeprüfung ab. Vom Wintersemester 1936/37 an studierte ich an der Universität Erlangen Medizin, legte dort 1939 die ärztliche Vorprüfung ab und beendigte am 26. Mai 1941 mein medizinisches Staatsexamen.